

## TRABAJOS ORIGINALES

### Aproximación a las enfermedades asociadas al HTLV-I en el Perú\*

J.M. Cuba<sup>1</sup>

\* Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas "J.O Trelles". Jr, Ancash1271 Lima 1 Perú. Fax: 473-7789  
1.Prof. Principal de Neurología. Apartado 2169 Lima 1- Perú Teléfono: 461-3864.

Desde hace muchos años se ha observado, en el Perú, la "Paraplejía espástica" y desde 1988, se les asocia al HTLV-I.

El HTLV-I fue el primer retrovirus humano, que se aisló y desde 1985 se le relaciona a la Paraplejía espástica. En las zonas endémicas, se señala, además de correspondencia entre la paraplejía, la leucemia T del adulto, los linfomas y este retrovirus.

En la revisión de la literatura clínica sobre esta paraplejía nos parece, que entre las primeras referencias deberían citarse la de Charcot, en 1875; sin embargo, Pierre Marie en 1894, consideró que este cuadro, de "esclerosis primitiva de los fascículos piramidales" debería borrarse de la nosografía.

En el Perú, el primer intento de estudio de la "Paraplejía espástica" es la Tesis de Magno RODRÍGUEZ, en 1952, quien recoge 24 casos, de sexo masculino y sólo 2 de sexo femenino, debido posiblemente a que, en esa época, en el Hospital "Santo Toribio de Mogrovejo", se internaban casi exclusivamente pacientes de sexo masculino.

Así, en los diversos centros hospitalarios, se observaron numerosos casos de esta paraplejía hasta 1988, en que JOHNSON y un grupo de investigadores peruanos y americanos estudiamos 5 pacientes. En todos ellos la serología fue positiva al HTLV-I y en uno, la biopsia medular, mostró signos de inflamación, necrosis y proliferación en los vasos. Esta constituye la primera publicación, sobre la Paraplejía espástica crónica asociada a HTLV-I, en el Perú.

Desde entonces, los principales centros neurológicos de Lima han enviado sus muestras a los laboratorios del Instituto de Investigaciones de Enfermedades Tropicales de la Marina de Guerra de los Estados Unidos en el Perú (NAMRID). De allí ALTAMIRANO, en el mismo año, recoge 44 casos, de los que sin embargo, sólo 36 fueron positivos al HTLV-I. Posteriormente, se ha ocupado del tema TRELLES, en 1989, en una primera aproximación clínico-epidemiológica. CASTAÑEDA y DEZA, en 1990; quienes insisten en la necesidad de nuevos centros para estudios serológicos. En 1991, de nuevo CASTAÑEDA y COL., en sólo 6 meses, en un servicio de Neurología encuentran 9 casos con serología positiva. En fin, en 1992 RODRIGUEZ ABAD en su Tesis, estudia la serología en las familias de 17 pacientes con "paraparesia espástica" y encuentra además, en 4 familias, otros miembros afectados, con la enfermedad.

Nos ha parecido, de interés, retomar el tema para intentar en su relación con la anemia a células T y los linfomas y ensayar una nueva aproximación clínica a las paraplejías.

#### Material y Métodos

Hemos seleccionado 34 historias clínicas, de pacientes internados en nuestros Servicios (\*) con uno o varios ingresos y por un lapso no menor de 15 días y cuyo diagnóstico encuadra en los criterios de ARANGO y colaboradores.

Las historias han sido seleccionadas desde 1963, en que comenzamos, personalmente, la elaboración de las mismas, hasta 1988, en que realizamos las primeras investigaciones serológicas para el HTLV-I, entre nosotros.

En un caso se realizó el estudio anatómico, en los dos últimos casos se estudió su relación con el HTLV-I, en uno fue positivo y forma parte de nuestra publicación anterior; en otro NAMRID informó como negativo, sin embargo, lo incluimos por los criterios clínicos.

En lo referente a la leucemia grave y los linfomas hemos tenido la referencia verbal del profesor Zuño Burstein, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y del profesor A. Solidoro del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

(\*) Hasta 1987, sólo se internaban pacientes de sexo femenino.

## Resultados y Discusión

Hace más de un siglo, el 15 de marzo de 1892 ERB, describe, bajo el nombre de "parálisis medular sifilítica", una entidad que desde el punto de vista clínico se trata de una paraplejía espástica, de comienzo insidioso de evolución lenta y progresiva, a la que se asocian trastornos genito-uritarios. La anatomía patológica mostraba imágenes de esclerosis e inflamación en la región de los fascículos piramidales.

Pero, desde 1875, CHARCOT (1), con el nombre de "Tabes dorsal espasmódicas", describe una entidad, que consiste en una parálisis espasmódica de miembros inferiores, causada por una lesión primitiva de los fascículos piramidales; descripción que a su vez se parecía a los que algunos meses antes, también ERB, la había descrito con el nombre de "parálisis espasmódica espinal". Sin embargo, P. MARIE, en 1894 (1) el capítulo sobre las enfermedades intrínsecas de la medula espinal, en el Tratado de Medicina de Charcot, Bouchard y Brissaud, borra la parálisis espasmódica y el nombre de Charcot.

A pesar de ello, los autores, encontraron que este proceso no siempre tenía una etiología sifilítica y así, hasta hace poco, se consideraba a la paraplejía, de etiología degenerativa.

Entre nosotros, el síndrome de la paraplejía espástica ha sido observado con frecuencia. M. RODRÍGUEZ, en 1952 (2) señaló que la enfermedad comienza entre los 23 y 80 años y que el síndrome fundamental lo constituyen la paraplejía y los trastornos esfinterianos. En un caso, la anatomía patológica mostró, junto a la desmielinización de los cordones laterales, imágenes de inflamación. El autor concluye que se debería a la sífilis.

Las observaciones se han continuado hasta 1988 (3) en que se publica la primera observación de "Paraparesia espástica por infección al HTLV-I en el Perú".

La siguiente casuística, corresponde a nuestras observaciones desde 1963 hasta 1988. (4)

<b>Casuística de "Paraplejía Espástica Crónica en un servicio de mujeres entre 1963-1988 (Antes del estudio el HTLV-I)</b>							
Nº Ord.	Apell. Pat.	Edad	Lugar de Nacim..	Lugar de Proced.	Fecha Ingreso	Edad Inic.	Tiemp. Enfer.
1	Var.	41	Arequipa	Lima	23.I.63	40	7m.
2	Vas.	58	Nsc.	Lima	01.XII.63	55	3a.
3	Cor.	22	Pomabamba	Lima	19.XI.64	22	3m.
4	Cor.	56	Chincha	Chincha	07.I.67	53	3a.

5	Pod.	38	Lima	Callao	17.V.68	38	1m.
6	Cue.	28	Callao	Callao	18.VIII.68	24	4m.
7	Gom.	50	Otusco	Lima	12.II.70	41	18m.
8	Mal.	46	Lima	Lima	1.IV.70	41	5a.
9	Loc.	56	Chincha Alt.	Ica	21.IV.71	52	4m.
10	Alv.	18	Lima	Lima	21.VIII.71	18	3m.
11	Sam.	15	Cajatambo	S. Martín	01.II.72	13	2a.
12	Hua.	62	Abancay	Apurímac	13.I.75	61	1a.
13	Seg.	22	Lima	Lima	13.I.75	14	8a.
14	Pic.	26.	Lima	Lima	19.III.75	16	11a.
15	Pen.	57	Callao	Lima	21.V.75	51	5a.
16	Hum.	40	Ayacucho	Lima	14.VIII.75	40	2m.
17	Olor.	58	San Martín	Lima V(s)	02.II.76	55	3a.
18	Lob.	28	Puquio	Ayacucho	05.I.77	23	8a.
19	Aro.	44	Ayacucho	Ayacucho	18.X.77	39	5a.
20	Car.	38	Huaral	Lima	20.I.81	36	2a.
21	Lol.	57	Jauja	Lima	03.I.83	42	15a.
22	Sot.	39	Huari	La Victoria	22.I.83	25	14a.
23	Hua.	64	Huarochiri	El Agustino	05.IV.83	64	3m.
24	Paz.	17	Lima	S. Martín	16.VIII.83	17	2m.
25	Alv.	50	Lomas	Callao	12.IV.84	49	1a.
26	Ram.	25	Chincha	Huacho	17.VIII.84	11	14a.
27	Del.	34	Lima	Lima	14.II.85	33	1a.
28	Asc.	62	Huánuco	Lima	04.I.85	62	8m.
29	Bri.	39	Lima	Lima	05.IV.86	33	6a.
30	Cui.	63	Ayacucho	Ica	04.VIII.86	61	2a.
31	Cer.	55	Apurímac	Apurímac	08.II.88	50	5a.
32	Por.	64	Huancayo	Chosica	06.I.88	50	14a.
33	Fon.	20	Pisco	Ica	23.IX.88	14	6a.
34	Prad.	47	Camaná	Lima	01.IV.88	41	6a.

El cuadro muestra los datos de filiación de los 34 casos recopilados de 1963 a 1988 que, clínicamente corresponde al diagnóstico actual de "Paraplejía espástica crónica", por infección al HTLV-I. Las edades de la primera consulta fluctuaron entre 15 y 63 años y fueron más frecuentes entre 20 y 40 años. La edad más precoz de aparición de los síntomas fue de 13 años y la más tardía de 64 años. El tiempo de enfermedad, hasta la consulta osciló entre 1 mes y 18 años y el mayor número de consultas se registró entre los 2 y 3 primeros meses de aparición de los síntomas (6 casos) y en los primeros 5 años (15 casos).

Respecto al lugar de nacimiento no encontramos un área determinada, la mayoría procede de Lima; sin embargo, no se conoce el tiempo de permanencia. Casi todas las pacientes desempeñan actividades en el hogar; excepto 3 estudiantes, en quienes los primeros síntomas aparecen entre los 13, 14 y 17 años, respectivamente.

La revisión de estas 34 historias, desde 1963 hasta 1988, nos permite confirmar que la infección del sistema nervioso por el HTLV-I, ha existido desde hace años en nuestro país (4).

Desde 1970, que se conoce la transcriptasa reversa, se inscribe una nueva etiología, en la Neurología: los retrovirus. En 1978 GALLO y COL., identifican el "human T., Lymphotropic virus tipo 1(HTLV-I)" y en 1980, POIESZ y COL. (5) aíslan y caracterizan al "Human T-cell Leukemia/Lymphoma virus"; el primer retrovirus que ataca exclusivamente al hombre.

Como sabemos, los retrovirus humanos se clasifican en dos grandes grupos: los lentivirus, con sus prototipos el VIH-1- y -2- y los oncornavirus, con sus tipos HTLV-I y HTLV-II. En la clínica no se consideran los retrovirus "espumosos" pues aun no conocemos su patogenia en el hombre.

Los prototipos de ambos grupos, tienen las mismas características clínicas y

biológicas (BRODER-1988) (6). Ambos son transmitidos principalmente mediante el coito, vaginal o rectal, pues la proteína viral de envoltura de Sp. 120 se adosa a la molécula receptora de la superficie celular de las mucosas. En ambos, existe la posibilidad de transmisión de madre a hijo, se transmiten también mediante el uso de jeringas contaminadas o la recepción de productos hemáticos infectados.

Ambos, el HTLV-I y HIV-1 y 2 son retrovirus neurotrópicos, por ello debe considerarse, en primer plano la patología en el sistema nervioso y debe tenerse en cuenta que sus formas semiológicas son muy variables; en relación, principalmente con el tiempo de evolución y probablemente con la genética.

En fin, los dos tienen propiedades cancerígenas y su expresión final son los linfomas.

Desde 1985 en que GESSAIN y de THE (7) asocian el HTLV-I a la mieloneuropatía crónica, ésta se reinscribe en la nosografía con distintos nombres PAMELA 1990 (8). Así se le denomina: Síndrome Neuropático, Neuropatía atáxica tropical, paraparesia espástica tropical y encéfalo mielo-neuropatía asociada al HTLV-I, denominación que nos parece la más adecuada.

### **La Encéfalo Mielo-Neuropatía, asociada al HTLV-I en el Perú**

Como hemos señalado, desde hace muchos años se ha diagnosticado esta entidad como Paraplejía Espástica Sifilítica (2) o Degenerativa (4), como lo demuestra las referencias.

Después de la publicación de 1988 (3) que evidenció la presencia del HTLV-I en el Perú, las investigaciones muestran la frecuencia de esta patología entre nosotros. Así, ALTAMIRANO 1988 (9) realiza unas encuestas en 2 años, a través del NAMRID y recoge 51 pacientes, con predominio del sexo femenino y de mayor frecuencia en la costa y en la sierra. TRELLES en 1989 (10) estudia, personalmente 16 pacientes. CASTAÑEDA y DEZA en 1990 (11), a propósito de un caso insisten en la importancia del diagnóstico biológico y CASTAÑEDA y col. 1991 (12) quienes sólo en un lapso de 6 meses y en un servicio de Neurología encuentran 6 casos. En fin la tesis de RODRÍGUEZ, 1990 (13) quien estudia 17 familias de pacientes, en ellos encontró en 4, otro miembro con la misma enfermedad y 18 personas de un universo de 112 miembros de la familia tuvieron reacción positiva.

Ocurrida la infección, el factor genético sería muy importante para el desarrollo del proceso. Así se interpretaría la frecuencia de esta enfermedad en ciertos grupos étnicos, en ciertos miembros de una familia y en la expresión de la enfermedad, los síndromes neurológicos o en su expresión tumoral, como el linfoma/leucemia.

Para el desencadenamiento de la enfermedad tendrían un papel muy importante las infecciones; así en Jamaica se señala la treponemiasis; en Colombia la Borreliosis y en el Japón la estrogilosis. Entre nosotros predominan los antecedentes de enfermedades virales o "eruptivas", especialmente el sarampión.

La historia natural de la enfermedad sigue la misma evolución de todas las enfermedades lentas a virus JOHNSON 1982 (14), CUBA 1981 (15). Por ello y después de la evolución, por largo tiempo de nuestros casos, hemos propuesto, CUBA 1993 (4), los siguientes períodos en la evolución de la enfermedad:

**Período de Incubación:** Todos los autores insisten en que se trata de un largo período de latencia; aunque se señalan casos de sólo semanas o meses de evolución. Generalmente la enfermedad se desarrolla en muchos años ROMAN 1987 (16). En nuestras observaciones no se ha podido precisar el tiempo de incubación.

**Prodromos:** Varían según la regiones en donde se desarrolla la enfermedad, sin embargo son constantes las distintas manifestaciones subjetivas de la sensibilidad como hormigueos, presión, calambres, dolor lumbar o mialgias; siguen o acompañan la alteraciones "esfinterianas" como la nicturia, constipación; disminución de la libido o impotencia coeundi. Es importante señalar, también las alteraciones para la visión y la audición GESSAIN 1987 (7), ROMAN 1987 (16). En nuestra casuística casi todas los pacientes tuvieron alteraciones subjetivas de la sensibilidad, como parestesias, hipoestesias y dolor en los miembros inferiores, seguidos o acompañados de transtornos esfinterianos.

**Período de Estado:** Se instala meses o años después y el síndrome dominante es, por lo general, la paraparesia espástica; sin embargo, según las regiones, esta se acompaña de síndromes polineuríticos, atáxicos y vegetativos. A ellos se agregan atrofas musculares, síntomas de cordón posterior, temblor, nistagmus, atrofia óptica y edema de papila.

Nos parece de interés, mencionar aquí la observación de MASSON y Col. 1989 (17) en la que, la resonancia magnética evidenciaba anomalías en la sustancia Blanca de los hemisferios cerebrales; la clínica, una mielopatía con polimiositis y el examen de sangre, "célula en flor" de la leucemia/linfoma.

Nuestras observaciones corresponden a la paraparesia espástica acompañada de alteraciones de la sensibilidad, a la que se agregan síntomas vestibulares, cerebelosas, mioclonías, movimientos involuntarios y síndrome Siringomiélico. En algunos casos, la Resonancia Magnética, nos ha mostrado el compromiso de la sustancia Blanca, como lo han señalado otros autores.

**Fase Terminal:** Se caracteriza por la acentuación de los síntomas, de la face anterior y la postración. Las alteraciones de las funciones superiores se traducen por disminución en la función "intelectual", por un síndrome pseudobulbar y demencia. Las manifestaciones generales como hipertensión arterial, artropatías, poliomiositis. Lesiones de la piel y el síndrome de Sjogren, son frecuentes y lo han señalado numerosos autores.

-Los pacientes fallecen, generalmente por infecciones urinarias o respiratorias.  
-De este modo el seguimiento de la infección del sistema nervioso por el HTLV-I, en el Perú, muestra que: ha existido desde hace muchos años y que evoluciona como las enfermedades lentas a virus.

Nosotros proponemos, para su estudio el período de incubación en relación con la genética y circunstancias ambientales. Los prodromos constituidos por alteraciones sensitivas y genito urinarias. El período de estado, que se traduce por la paraplejía como síndrome destacado, rodeado de una constelación sindrómica variada; recomendamos su estudio mediante la resonancia magnética para encontrar las lesiones en el Encéfalo.

### **La Leucemia/Linfoma a células T en el adulto, en el Perú por HTLV-I**

En la disposición geográfica de las zonas endémicas de la infección del HTLV-I, de GENTILLINI 1993 (18) muestra, la correspondencia entre la paraparesia y los linfomas.

Consideramos que es de trascendental importancia la relación entre ambas patologías en nuestro país, por ello realizamos esta primera aproximación.

Nuestra primera intención ha sido conocer si los linfomas cutáneos son frecuentes

en nuestro medio, y se han relacionado con el HTLV-I. Para ello hemos buscado la información oral del doctor Zuño Burstein Profesor Emérito de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; y luego, para los linfomas, al Profesor A. Solidoro del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Seguiremos aquí de cerca la publicación de RODRÍGUEZ 1994 (19) sobre la leucemia linfoma a células T en el adulto, en el Perú, que es la única referencia a nuestro alcance.

Los autores recogen una casuística de 9 años del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, de 1984 a 1993. Encontraron 31 casos de leucemia/linfoma. Reconocen que no pueden entablar la mayor prevalencia en alguna región del país. Todos excepto uno, fueron de raza mestiza y el tiempo de vida fue de 2 a 24 semanas y el compromiso de la piel estuvo presente en 9 de 14 pacientes. En todos ellos, el promedio de leucocitos fue de 138,576 y en todos se observaron las "células en flor".

Este importante trabajo nos muestra que la infección por HTLV-I en el Perú, se traduce, en primer lugar, por síndromes neurológicos y en segundo lugar en forma tumoral.

### **Resumen**

Se realiza un estudio clínico retrospectivo de 34 casos de pacientes de sexo femenino con "Paraparesia Espástica Tropical" y se compara con la información retrospectiva de 31 Linfomas a células T del adulto.

En la primera se considera ciertos estadios en la evolución de la Paraplejía espástica:

- 1) Período de incubación; que no se ha podido precisar.
- 2) Prodromos; manifestaciones subjetivas y objetos de la sensibilidad y alteraciones esfinterianas.
- 3) Período de estado; junto a la paraparesia espástica se encuentran síntomas o de cordón posterior, polineuritis, movimientos involuntarios, cerebelosos, pseudo siringomielia, vértigo o cefalea.
- 4) Fase Terminal; alteraciones de la memoria.

Por ello preferimos la denominación de encefalo mielo-neuropatía, asociado al HTLV-I.

En lo referente al Linfoma a células T del adulto, en un lapso de 10 años encuentran 31 casos de linfomas con "células en flor". La serología para el HTLV-I se realizó en 18 de sus 31 casos.

Se considera que el HTLV-I en el Perú, desde hace varios años desencadena o Encefalo mielo-neuropatía o Linfomas a células T del adulto.



### Bibliografía

1. Charcot, Bouchard, Brissaud.: 1894 Traité de Médecine VI-Tome. Masson, París.
2. Rodríguez Magno (1952).: Paraplejía espástica sífilítica de Erb. Tesis de bachiller Facultad de Medicina, U.N.M.S.M.
3. Johnson R.T, Griffin D.E, Arregui A., Mora C., Gibbs CJ Jr, Cuba J.M. Trelles L. Vaisberg A.: Spastic Paraparesis and HTLV-I infection in Perú. Ann Neurol 1988; 23 (supp): 151-155
4. Cuba J.M. (1993).: Historia Natural de la Infección por HTLV-I, en el Sistema Nervioso. Estudio Retrospectivo de 34 casos de Paraplejía. Revista Médica Peruana. 65, 50-52.
5. Poiesz B.J., Ruscetti F.W., Gazdar A.F., Bunn P.A., Minna J.D., Gallo R.C.: (1980) "Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured Lymphocytes of a patient with cutaneous T. cell Lymphoma," Proc. Natl Acad. Sci. USA. 77: 7415-7419.
6. Broder S.: (1988) Pathogenic human retroviruses. N Engl J Med; 318, 243-245.
7. Gessain A, de Thé G.: (1987) Virus HTLV-I, leucémies T de 1 adulte et neuromyopathies chroniques. Médecine et Sciences 3:471.
8. Pamela EB, Rodgers-Johnson SG, Ono David M. Asher and Clarence (1990).: Tropical spastic paraparesis and HTLV-I myelopathy: Clinical features and pathogenesis. Raven Press Ltd. New Y, 117-129.
9. Altamirano J.: (1988) Paraplejía espástica tropical en el Perú: Aspectos epidemiológicos. XII Congreso Peruano Psiquiatría, Neurología y Neurocirugía; 1988, Lima 25-29 septiembre p. 85-93.
10. Trelles L.: (1989) Tropical spastic paraparesis in Perú. En HTLV-I and the nervous system. Alan - R. Liss, Inc. 157-165.
11. Castañeda C, Deza L.: (1990) Paraparesia espástica tropical asociada a HTLV-I Rev Neuropsiquiatría; 53: 103-106.

12. Castañeda C, Deza L. Salazar L y Montalván (1991).: Paraparesia espástica tropical por HTLV-I. VIII Congreso Panamericano de Neurología; 6-12 octubre, 31.
13. Rodríguez JJ: (1990) Detección de Portadores del virus HTLV-I en las familias de pacientes con paraparesia espástica tropical, mielopatía asociada al HTLV-I en Perú. Tesis de Bachiller. Facultad de Medicina. U.P.C.H. Lima-Perú.
14. Johnson R.: (1982) Viral infection of the nervous system. Raven Press. Ltd, New York, 1982.
15. Cuba J.M: (1981) Panencefalitis esclerosante sub-aguda. Rev Med Peruana; 342: 25-30.
16. Roman GC, Spencer PS, Path C (1987).: Tropical spastic paraparesis in the Seychelles Islands: A clinical and case control neuroepidemiologic study. Neurology 1987;37:1323-1328.
17. Masson C, Chaunu, D. Henin, Masson M., Cambier J. (1989).: Myelopathie, Polymyosite et Manifestations Systemiques Associées Au Virus HTLV-I, Neurol. (París) 145:838-841.
18. GentilliniM.:(1993)MédecineTropicale, Flammarian, París,
19. Rodríguez P.W., Misad O., García Madrid J. Castro de la Matta, Vallejos C., Casanova L., Ferreyros G., Silva M.E., Solidoro A.: (1994) Síndrome Leucemia Linfoma a Células T del adulto (ATL) en el Perú, Acta Cancerológica 3: 7-19.